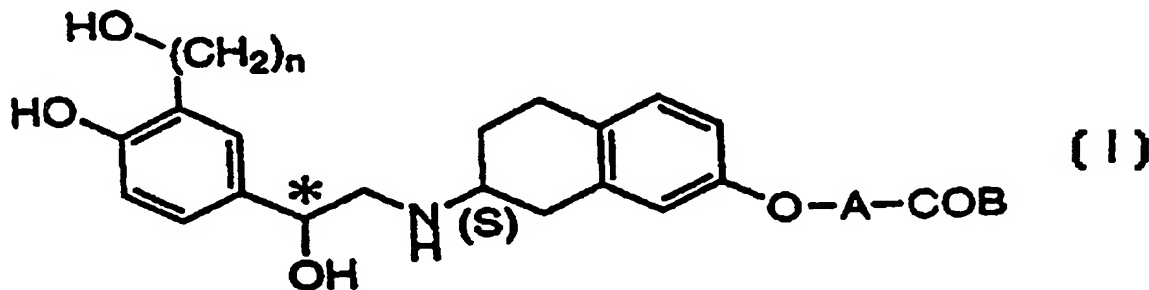




(51) 国際特許分類 C07C 235/06, C07D 295/18, A61K 31/165, 31/445, 31/495, 31/535		A1	(11) 国際公開番号 WO97/30023
			(43) 国際公開日 1997年8月21日(21.08.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00424		(22) 国際出願日 1997年2月18日(18.02.97)	
(30) 優先権データ 特願平8/68885 1996年2月19日(19.02.96)		JP	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒399 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 北澤牧雄(KITAZAWA, Makio)(JP/JP) 〒399 長野県松本市寿北2-2-6 Nagano, (JP) 岡崎浩輔(OKAZAKI, Kosuke)(JP/JP) 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1822-1 サンビレッジ西穂高 Nagano, (JP) 玉井哲郎(TAMAI, Tetsuro)(JP/JP) 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字柏原1057-8 シティハイム柏原101 Nagano, (JP)			
		斉藤 勝(SAITO, Masaru)(JP/JP) 村仲秀幸(MURANAKA, Hideyuki)(JP/JP) 〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ第三青友寮 Nagano, (JP) 田中 信之(TANAKA, Nobuyuki)(JP/JP) 〒399 長野県松本市笹賀6083-1 Nagano, (JP) 小林広明(KOBAYASHI, Hiroaki)(JP/JP) 〒399 長野県松本市寿北7-1-9 Nagano, (JP) 菊池 健(KIKUCHI, Ken)(JP/JP) 〒399 長野県松本市野溝木工1-2-34 キッセイ第二青友寮 Nagano, (JP)	
		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーロシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書	

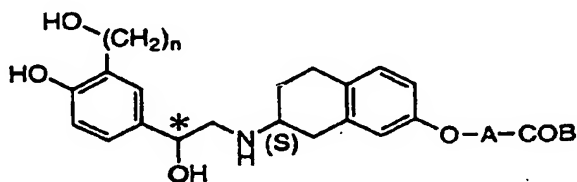
(54) Title: 3,4-DISUBSTITUTED PHENYLETHANOLAMINOTETRALINCARBOXAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 3,4-置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体



(57) Abstract

3,4-Disubstituted phenylethanolaminotetralincarboxamide derivatives represented by general formula (I) and their pharmacologically acceptable salts having a selective  $\beta_2$ -adrenergic receptor stimulating effect with a relieved burden on the heart such as frequent pulse. In said formula, A represents lower alkylene; B represents amino, di(lower alkyl)amino or 3- to 7-membered alicyclic amino optionally containing oxygen in the ring; n is an integer of 1 or 2; the carbon atom marked with "\*" means a carbon atom or the R- or S- configuration or a mixture thereof; and the carbon atom marked with "(S)" means a carbon atom of the S-configuration. These compounds are useful as a preventive for threatened abortion/premature birth, a bronchodilator and a pain-relieving and lithagogue agent in ureterolithiasis.



(式中の A は低級アルキレン基であり、B はアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい 3 ～ 7 員環の脂環式アミノ基であり、n は 1 または 2 の整数であり、\* が付された炭素原子は R 配置または S 配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を示す) で表される 3, 4 - ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関するものであり、切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

[illegible]

## 明 細 書

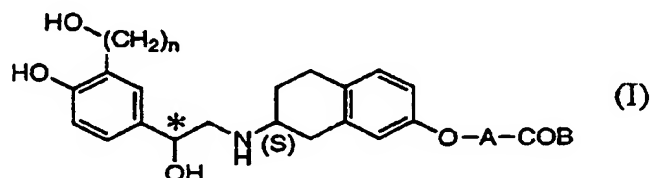
## 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体

## 5 技 術 分 野

本発明は、医薬品として有用である新規な3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、頻脈等の心臓への負担が軽減された選択的な $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する、一般式

10



15

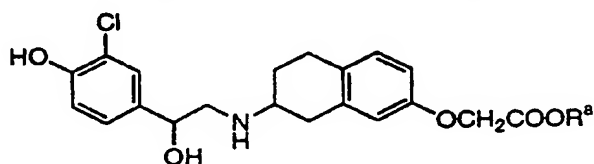
(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関するものである。

20

## 技 術 背 景

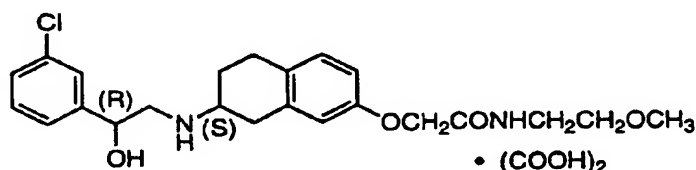
置換フェニルエタノールアミノテトラリン誘導体として、例えば、腸選択的な交感神経興奮作用および抗頻尿作用を有する、一般式

25



(式中のR<sup>\*</sup> は水素原子またはエチル基である) で表される化合物、その塩酸塩  
 やシュウ酸塩またはその単一光学異性体、および、式

5



(式中の(R) が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S) が付され  
 た炭素原子はS配置の炭素原子を示す) で表される化合物が開示されている

10

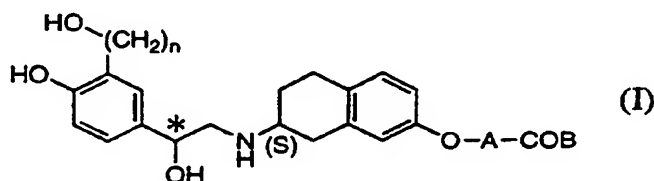
(日本特許公表平6-506676号、同平6-506955号)。

しかしながら、これらの化合物は顕著なβ<sub>2</sub>-アドレナリン受容体刺激作用を  
 有するβ<sub>2</sub>-アドレナリン受容体刺激薬である。

#### 発 明 の 開 示

15

本発明の化合物は、一般式



20

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基  
 または環内に酸素原子を含んでもよい3~7員環の脂環式アミノ基であり、  
 nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭  
 素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は  
 S配置の炭素原子を示す) で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノ  
 テトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩に関  
 するものである。

25

本発明は当該3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸  
 アミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬に関するもので

ある。

本発明は当該 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤に関するものである。

本発明は当該 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を投与することによる切迫流・早産の防止方法、気道閉塞性障害、気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防および治療方法、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進方法に関するものである。

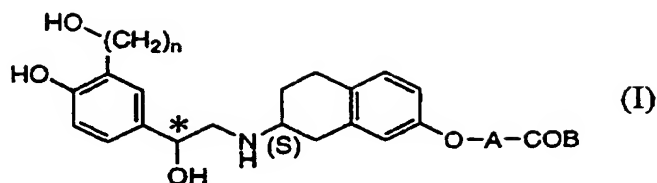
本発明は切迫流・早産の防止、気道閉塞性障害、気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防および治療、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進用の製剤の製造のための当該 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

更に、本発明は当該 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩の切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤としての使用に関するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、優れた  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬を見出すべく鋭意研究した結果、前記一般式 (I) で表されるある種の 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体が強力かつ選択的な  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有しており、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬として非常に有用であるという知見を得、本発明を成すに至った。

すなわち、本発明は、 $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し選択性の高い  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、頻脈等の心臓への負担が軽減された  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する、一般式



5

10

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩に関するものである。

15

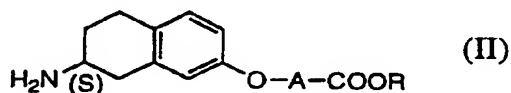
20

ここで、本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、ジ低級アルキルアミノ基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基でジ置換された、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等のアミノ基をいう。また、低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基の炭素数1～3の直鎖状のアルキレン基をいい、環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基とは、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基等脂環式アミノ基をいう。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、以下のようにして製造することができる。

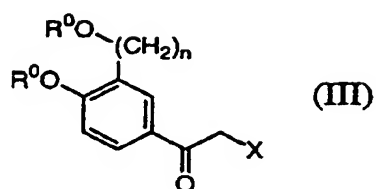
例えば、一般式

25

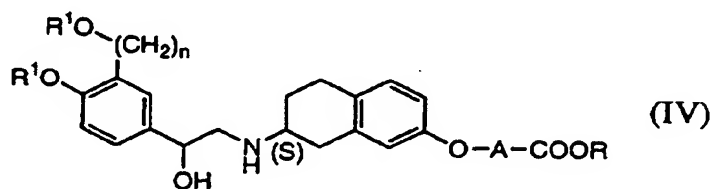


(式中のRは低級アルキル基であり、Aおよび(S)が付された炭素原子は前記

と同じ意味をもつ) で表されるアミン化合物を、一般式



(式中の  $R^0$  は水酸基の保護基であり、 $X$  はハロゲン原子であり、 $n$  は前記と同じ意味をもつ) で表されるアルキル化剤を用いて  $N$ -アルキル化した後、常法に従い還元し、所望により水酸基の保護基を除去し、一般式

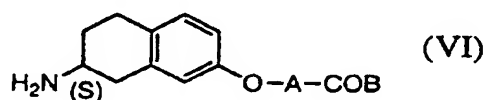


(式中の  $R^1$  は水素原子または水酸基の保護基であり、 $A$ 、 $R$ 、 $n$  および  $(S)$  が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を得た後、一般式



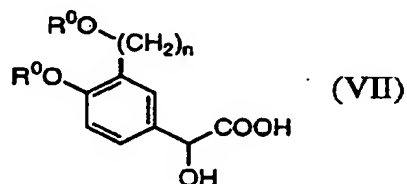
(式中の  $B$  は前記と同じ意味をもつ) で表されるアミン化合物を用いて、常法に従いアミド化し、必要に応じ水酸基の保護基を除去することにより製造することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、一般式



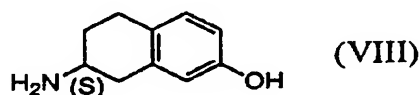
(式中の A、B および (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表されるアミン化合物を、前記一般式 (I I I) で表されるアルキル化剤を用いて N-アルキル化した後、常法に従い還元し、さらに水酸基の保護基を除去することにより製造することができる。

5        また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、一般式



10

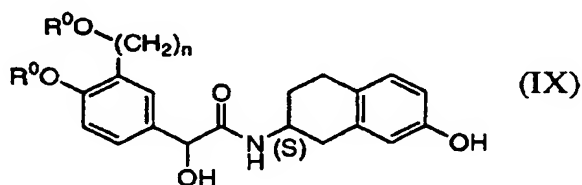
(式中の R<sup>0</sup> および n は前記と同じ意味をもつ) で表されるマンデル酸誘導体と、式



15

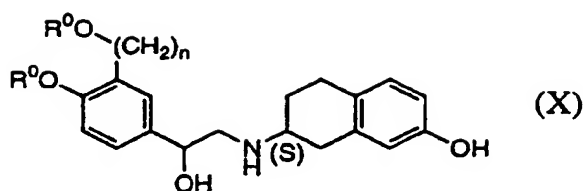
(式中の (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表されるアミン化合物を縮合剤の存在下に反応させ、一般式

20



25        (式中の R<sup>0</sup>、n および (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を得た後、ボランジメチルスルフィド錯体等の試薬を用いて還元し、一般式





5

(式中の  $R'$ 、 $n$  および (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を製造し、所望により、無水トリフルオロ酢酸等の試薬を用いてアルコール性水酸基およびアミノ基を保護した後、一般式

10



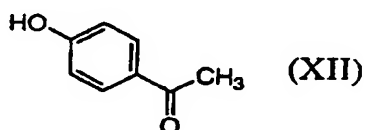
(式中の A、B および X は前記と同じ意味をもつ) で表されるアルキル化剤を用いて O-アルキル化を行い、さらに保護基を除去することにより製造することができる。

15

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I) で表されるアミン化合物は、文献記載の方法またはそれと類似の方法により製造することができる (例えば、Eur. J. Med. Chem., 29号, 259~267 ページ (1994年); 日本特許公開平3-14548号公報)。

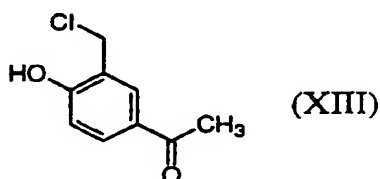
20

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I I) で表されるアルキル化剤のうち、 $n$  が 1 である化合物は、例えば、式



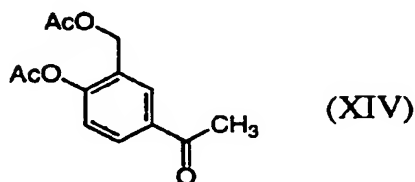
25

で表されるケトン化合物を塩酸存在下ホルマリンと反応させ、式



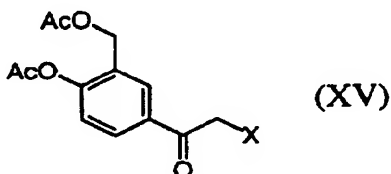
で表される化合物を製し、得られた化合物を無水酢酸および酢酸ナトリウムを用いてアセチル化およびアセトキシ化し、式

5



(式中の Ac はアセチル基である) で表される化合物を得た後、ハロゲン化剤を用いて常法によりハロゲン化して得られる、一般式

10



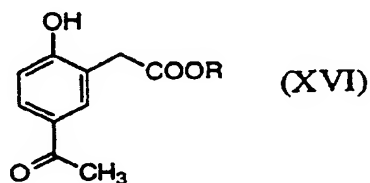
15

(式中の Ac および X は前記と同じ意味をもつ) で表されるハロゲン化合物 (相当する臭化物は、J. Med. Chem., 13号, 674~680ページ (1970年) に記載されている) を、所望により、更に常法に従い、脱アセチル化した後、アセトンジメチルアセタール等の試薬を用いて水酸基への保護基の導入を行うことにより製造することができる。

20

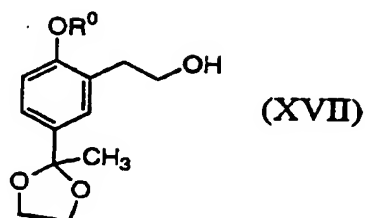
前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (I I I) で表されるアルキル化剤のうち、n が 2 である化合物は、一般式

25

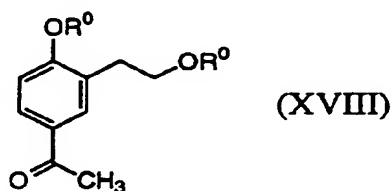


(式中の R は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェニル酢酸エステル誘導体を常法に従いベンジルブロミド等の試薬を用いて水酸基を保護し、さらに、カルボニル基をエチレングリコールを用いて保護した後、水素化リチウムアルミニウム

等の還元剤を用いて常法に従い還元し、一般式

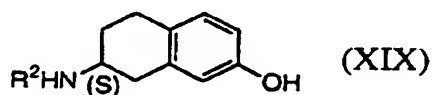


(式中の  $R^0$  は前記と同じ意味をもつ) で表されるアルコール化合物とし、ベンジブロミド等の試薬を用いて水酸基を保護した後、カルボニル基の保護基を除去することにより、一般式



(式中の  $R^0$  は前記と同じ意味をもつ) で表される化合物を製造した後、さらに、ハロゲン化剤を用いて常法に従いハロゲン化することにより製造することができる。

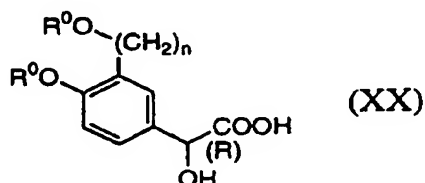
前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (V I) で表されるアミン化合物は、一般式



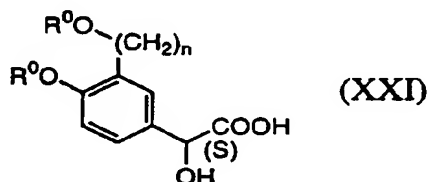
(式中の  $R^2$  はアミノ基の保護基であり、(S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェノール化合物と、前記一般式 (X I) で表されるアルキル化剤を用いて O-アルキル化した後、アミノ基の保護基を除去するか、または、前記一般式 (I I) で表されるアミン化合物のアミノ基を適当な試薬を用いて保護した後、所望により、遊離カルボン酸またはその反応性官能的誘導体

に誘導し、前記一般式（V）で表されるアミン化合物を用いて、縮合剤の存在下または非存在下に反応させてアミド化し、さらに、アミノ基の保護基を除去することにより製造することができる。

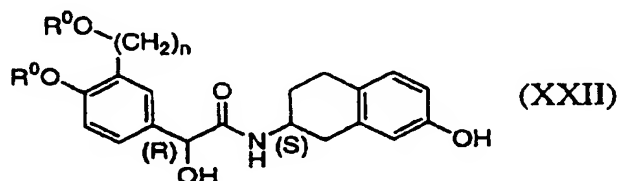
本発明の前記一般式（I）で表される化合物において単一異性体は、例えば、  
5 前述した方法により得られたジアステレオマー混合物を常法に従い分別再結晶するか、または、一般式



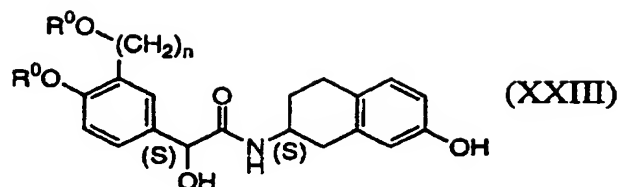
（式中の（R）が付された炭素原子はR配置の炭素原子であり、R<sup>0</sup> および n は前記と同じ意味をもつ）で表される光学活性なマンデル酸誘導体または一般式



（式中の R<sup>0</sup>、n および（S）が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ）で  
20 表される光学活性なマンデル酸誘導体と、前記式（VII）で表されるアミン化合物を縮合剤の存在下に反応させ、一般式



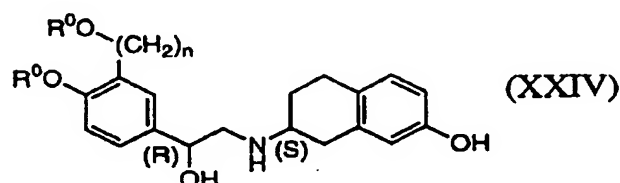
（式中の R<sup>0</sup>、n、（R）が付された炭素原子および（S）が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ）で表される単一異性体または一般式



5

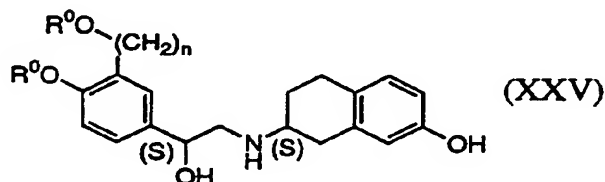
(式中の  $R^O$ 、 $n$  および (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される単一異性体を得た後、ボランジメチルスルフィド錯体等の試薬を用いて還元し、一般式

10



15

(式中の  $R^O$ 、 $n$ 、(R) が付された炭素原子および (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される単一異性体または一般式



20

25

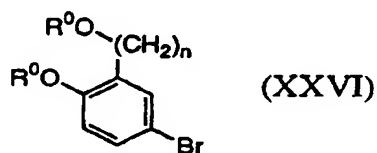
(式中の  $R^O$ 、 $n$  および (S) が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ) で表される単一異性体を製造し、所望により、無水トリフルオロ酢酸等の試薬を用いてアルコール性水酸基およびアミノ基を保護した後、前記一般式 (XI) で表されるアルキル化剤を用いて O-アルキル化を行い、さらに保護基を除去することにより製造することができる。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物において単一異性体は、前記製造方法において製造中間体として製造されたジアステレオマー混合物を、カラムクロマトグラフィーまたは分別再結晶を行い相当する単一異性体に分離した後、当該単一異性体を用いて同様に反応させることによっても製造することがで

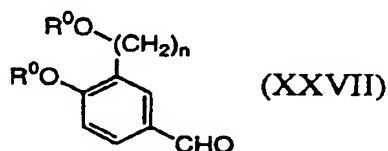
きる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (XVI) で表されるフェニル酢酸エステルは、文献記載の方法またはそれと類似の方法により製造することができる (例えば、日本特許公表昭 61-500915 号公報、日本特許公開昭 57-135049 号公報)。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (VII)、(X) および (XI) で表される光学活性なマンデル酸誘導体およびそれらの混合物は、市販されている相当するジヒドロキシ化合物から誘導するか、文献記載の方法またはそれと類似の方法に従い製造することにより得られる、一般式



(式中の  $R^O$  および  $n$  は前記と同じ意味をもつ) で表される臭素化合物をシュウ酸ジエチルと反応させ、得られたフェニルグリオキシル酸誘導体を水素化ホウ素ナトリウム等の試薬を用いて還元後、エステル化合物を加水分解して、前記一般式 (VII) で表されるマンデル酸誘導体を得た後、所望により光学活性な 1-(1-ナフチル)エチルアミン等の分割試薬を用いて常法に従い光学分割することにより製造することができる。また、一般式



(式中の  $R^O$  および  $n$  は前記と同じ意味をもつ) で表されるベンズアルデヒド誘導体を、常法に従いシアノ化および加水分解した後、所望により、上記と同様に光学分割することによっても製造することができる。

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再

結晶法、カラムクロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により容易に単離精製することができる。

5 本発明の前記一般式 (I) で表される 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体は、常法によりその薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。このようにして得られたこれらの塩もフリー体と同様の薬理活性を有するものである。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

15 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水酸基を有する不斉炭素において R 配置、S 配置の 2 種類の異性体が存在し、本発明においてはいずれの異性体を使用してもよく、それらの異性体の混合物であっても構わないが、R 配置の異性体の方が好ましい。

20 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、通常行われるラットの摘出妊娠子宮を用いた *in vitro* の  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験において、概ね  $5.0 \times 10^{-10} \sim 5.0 \times 10^{-7}$  モル濃度で子宮平滑筋の自動運動においてその収縮を 50% 弛緩させる作用 ( $EC_{50}$  値) を示した。例えば、  
2-[(2S)-2-[[ (2RS)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N,N-ジメチルアセトアミドは  $5.3 \times 10^{-9}$  モル濃度で、  
25 2-[(2S)-2-[[ (2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N,N-ジメチルアセトアミドは  $2.6 \times 10^{-9}$  モル濃度でそれぞれ  $EC_{50}$  値を示した。このように、本発明の化合物は非常に強い  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有するもの

であり、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬として非常に有用である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、通常行われるラットの摘出心房を用いた *in vitro* の  $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験において、概ね  $5.0 \times 10^{-7}$  以上のモル濃度で心房平滑筋の自動運動においてその心拍数を毎分 20 回増加させる作用 ( $EC_{50}$  値) を示した。例えば、2-[(2S)-2-[[ (2RS)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミドは  $2.5 \times 10^{-6}$  モル濃度で、2-[(2S)-2-[[ (2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミドは  $9.4 \times 10^{-7}$  モル濃度でそれぞれ  $EC_{50}$  値を示した。このように、本発明の化合物は上記  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比して非常に弱い  $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する化合物である。

このように、本発明の化合物は非常に強い  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、かつ  $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し非常に選択性の高い  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用を有するものであり、 $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用が示す頻脈等の心臓に対する副作用が抑制され、心臓への負担が軽減された非常に有用性の高い選択的  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬である。

本発明は選択的な  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬であり、切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤 (気道閉塞性障害、気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防および治療剤)、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤等として非常に有用な化合物である。

また、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は非常に安定な化合物であり、保存性に優れている。

本発明の前記一般式 (I) で表される 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。



これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

5      その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1～1000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.01～100mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

10

15

20

25

## 実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。なお、参考例および実施例記載の化合物の融点は全て未補正である。

5

## 参考例 1

(S) - 4 - (2 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ) - N, N - ジメチル酪酸アミド

10 (S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - ヒドロキシテトラリン 400mg を N, N - ジメチルホルムアミド 8 ml に溶かし、炭酸セシウム 3.16 g および 4 - ブロモ酪酸エチル 650  $\mu$ l を加え、室温下に 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、融点 96~98°C の (S) - 4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] 酪酸エチル 488mg を得た。

15

I R (KBr): 3360, 1723, 1680  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

20

$\delta$  ppm: 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 2.50 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.59 (1H, dd,  $J=16.5, 7.9\text{Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=16.5, 4.6\text{Hz}$ ), 3.90-4.05 (3H, m), 4.14 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.50-4.65 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

25

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -50.7^\circ$  ( $c=1.03$ , MeOH)

(S) - 4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] 酪酸エチル 988mg をエタノール 15ml とメタノール 15ml の混液に溶かし、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 3.0ml を

加え、室温下に2時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点 150~153℃の (S)-4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] 酪酸 914mgを得た。

IR (KBr): 3452, 3365, 1691  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.45 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.55-2.70 (3H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -53.5^\circ$  ( $c=0.52$ , MeOH)

(S)-4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] 酪酸 399mgをテトラヒドロフラン 5mlに溶かし、氷冷撹拌下にN, N'-カルボニルジイミダゾール 204mgを加え2時間反応させた。反応液に氷冷撹拌下ジメチルアミン 1.40gのテトラヒドロフラン 2ml溶液を加え、45分間反応させた後、更に室温下に45分間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点97~101℃の (S)-4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチル酪酸アミド 396mgを得た。

IR (KBr): 3325, 1709, 1624  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.45 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 2.51 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.59 (1H, dd,  $J=16.5, 8.1\text{Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.00-3.10 (4H, m), 3.90-4.00 (3H, m), 4.58 (1H, br s),

6.59 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -50.0^\circ$  ( $c=0.50$ , MeOH)

- 5 (S) - 4 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチル酪酸アミド 396mgを塩化メチレン 5 mlに溶かし、氷冷攪拌下にトリフルオロ酢酸 5 mlの塩化メチレン 5 ml溶液を加え、15分間攪拌後、更に室温下に15分間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に塩化メチレン、水および炭酸水素ナトリウムを加え、室温下に30分間攪拌した後、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の (S) - 4 - (2 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ) - N, N - ジメチル酪酸アミド 263mgを得た。

I R (neat) : 3404, 1618  $\text{cm}^{-1}$

- 15  $^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.75-1.90 (1H, m), 2.00-2.25 (3H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.65-2.90 (3H, m), 2.94 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.05-3.20 (1H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 3.96 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.89 (2H, br s), 6.60 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=8.4, 2.3\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

- 20 比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -46.2^\circ$  ( $c=0.45$ , MeOH)

#### 参考例 2

(S) - 2 - (2 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド酢酸塩

- 25 (S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 7 - ヒドロキシテトラリン 13.4gをN, N - ジメチルホルムアミド 120mlに溶かし、2 - ブロモ - N, N - ジメチルアセトアミド 8.27gおよび炭酸セシウム 22.0gを加え、室温下に6時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物にジエチルエーテルを加

えて結晶化させ、融点 117～118℃の (S) - 2 - [2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 14.0gを得た。

IR (KBr): 3465, 3284, 1704, 1667  $\text{cm}^{-1}$

5  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.70-1.85 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.63 (1H, dd,  $J=16.5$ , 7.4Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.05-3.15 (4H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.75-4.85 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.63 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.7Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.40 (5H, m)

10

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -41.0^\circ$  ( $c=1.02$ , MeOH)

(S) - 2 - [2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド 100mgおよび10%パラジウム炭素20mgを酢酸 5 mlに懸濁し、室温、水素雰囲気下  
15 に3時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をエタノール - ジエチルエーテルより再結晶し、融点 135～142℃の (S) - 2 - (2 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド酢酸塩72mgを得た。

20 IR (KBr): 3431, 2636, 2158, 1656  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  ppm: 1.40-1.60 (1H, m), 1.81 (3H, s), 1.85-2.00 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.60-3.15 (10H, m), 4.71 (2H, s), 5.60-6.55 (3H, m), 6.61 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.7Hz), 6.95 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

25

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -46.8^\circ$  ( $c=0.99$ , AcOH)

### 参考例 3

2 - ブロモ - 1 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキ

サン-6-イル)-1-エタノン

酢酸2-アセトキシメチル-4-ブロモアセチルフェニル 18.6gをメタノール 90mlに溶かし、氷冷攪拌下に47%臭化水素酸 100mlを加えた後、室温下に16時間 5 反応させた。反応液に氷冷攪拌下、水を加え、析出物をろ取後、水およびヘキサンで洗浄し、融点 117~119°Cの2-ブロモ-4'-ヒドロキシ-3'-ヒドロキシメチルアセトフェノン 9.54gを得た。

IR (KBr): 3440, 1677  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm: 4.50 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.10 (1H, br s), 6.87 (1H, d, 10 J=8.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 7.99 (1H, d, J=2.4Hz), 10.52 (1H, s)

2-ブロモ-4'-ヒドロキシ-3'-ヒドロキシメチルアセトフェノン17.7 g、p-トルエンスルホン酸-水和物124mg およびアセトンジメチルアセタール 15 256mlをアセトン 256mlに溶かし、30分間加熱還流した。冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製し、融点52~54°Cの2-ブロモ-1-(2,2-ジメチルベンゾ 20 [1,2-d]-1,3-ジオキサン-6-イル)-1-エタノン 11.9gを得た。

IR (KBr): 1693  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.57 (6H, s), 4.37 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=8.6Hz, 25 7.69 (1H, d, J=2.2Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.6, 2.2Hz)

#### 参考例 4

(-)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-(2,2-ジメチルベンゾ [1,2-d]-1,3-ジオキサン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N,N

ージメチルアセトアミド

6-ブロモ-2, 2-ジメチルベンゾ〔1, 2-d〕-1, 3-ジオキサン  
30.0gをテトラヒドロフラン 610mlに溶かし、-80℃攪拌下に1.56モル濃度n-  
ブチルリチウムヘキサン溶液136mlを加えた後、15分間反応させた。反応液をシ  
ュウ酸ジエチル 21.6gのテトラヒドロフラン 200ml溶液に-80℃攪拌下に加え、  
1時間反応させた後、エタノール 100mlおよび水素化ホウ素ナトリウム 1.40gの  
エタノール 100ml溶液を順次加えた。反応液を-30℃で30分間攪拌後、酢酸8.26  
mlを加え、5分間攪拌後、炭酸水素カリウム 14.8gの水50ml溶液を加え、反応液  
を減圧下に濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリ  
カゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル＝  
5/1）で精製し、油状の2-（2, 2-ジメチルベンゾ〔1, 2-d〕-1, 3-ジオキサン-6-イル）-2-ヒドロキシ酢酸エチル 25.1gを得た。

I R (neat) : 3467, 1736  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.54 (6H, s), 3.39 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.10-  
4.35 (2H, m), 4.84 (2H, s), 5.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  
 $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.4, 1.9\text{Hz}$ )

2-（2, 2-ジメチルベンゾ〔1, 2-d〕-1, 3-ジオキサン-6-イル）-2-ヒドロキシ酢酸エチル 78.3gをエタノール 145mlに溶かし、氷冷攪拌  
下に2規定水酸化ナトリウム水溶液 176mlを加えた後、室温下に1.5時間反応さ  
せた。反応液に2規定硫酸水溶液 174mlを氷冷攪拌下に加えた後、水および飽和  
食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をエタノール 210mlに溶かし、（  
R）-（+）-1-（1-ナフチル）エチルアミン 50.3gを加えて室温で放置し  
、析出結晶 48.3gを得た。得られた結晶をエタノール88mlより再結晶し、融点  
164 ~165 °Cの（-）-（R）-2-（2, 2-ジメチルベンゾ〔1, 2-d〕  
-1, 3-ジオキサン-6-イル）-2-ヒドロキシ酢酸と（R）-（+）-1

— (1-ナフチル) エチルアミンとエタノールの 1 : 1 : 1 の塩 43.6gを得た。

I R (KBr) : 3327, 1567  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.15-1.30 (9H, m), 1.38 (3H, s), 3.70 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.15  
5 (1H, s), 4.38 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.49 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.71  
(1H, q,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ),  
6.61 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.45 (2H, m), 7.50-7.65 (2H,  
m), 7.75 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  
 $J=8.1\text{Hz}$ )

10 比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -33.7^\circ$  ( $c=0.52$ , MeOH)

(-) — (R) — 2 — (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] — 1, 3-ジオキサン-6-イル) — 2-ヒドロキシ酢酸と (R) — (+) — 1 — (1-ナフチル) エチルアミンとエタノールの 1 : 1 : 1 の塩 43.6gを水 200mlと酢酸エチル  
15 300mlの二層混液に懸濁し、氷冷攪拌下に 2 規定硫酸水溶液 47.9mlを加え30分間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液の有機層を分取し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、融点  $115 \sim 118^\circ\text{C}$  (分解) の (-) — (R) — 2 — (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] — 1, 3-ジオキサン-6-イル) — 2-ヒドロキシ酢酸 22.8gを得た。

20

I R (KBr) : 3397, 2638, 1701  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  ppm : 1.45 (6H, s), 4.81 (2H, s), 4.92 (1H, s), 5.80 (1H, br), 6.75  
(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.4,$   
25 1.8Hz), 12.50 (1H, br)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -113.3^\circ$  ( $c=1.54$ , MeCN)

(-) — (R) — 2 — (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] — 1, 3-ジオキサン-6-イル) — 2-ヒドロキシ酢酸 130mg、(S) — 2-アミノ-7-



5 ヒドロキシテトラリン臭化水素酸塩 148mgおよびベンゾトリアゾール-1-イル  
オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 243  
mgをN, N-ジメチルホルムアミド 1.4mlに溶かし、室温攪拌下にトリエチルア  
ミン0.15mlを加えた後、15時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽  
10 出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留  
物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒  
: 酢酸エチル/アセトン = 4/1) で精製後、酢酸エチルより再結晶し、融点  
169~170°Cの (一) - (2R) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d  
] - 1, 3-ジオキサン-6-イル) - 2-ヒドロキシ-N-((2S) - 7-  
10 ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) アセトアミ  
ド 186mgを得た。

IR (KBr): 3373, 3263, 1642  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

15  $\delta$  ppm: 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.60-1.80 (1H, m), 1.90-2.00 (1H,  
m), 2.50 (1H, dd,  $J=16.3, 8.3\text{Hz}$ ), 2.60-2.80 (2H, m), 2.92 (1H,  
dd,  $J=16.3, 5.0\text{Hz}$ ), 3.60 (1H, br), 4.15-4.25 (1H, m), 4.73 (2H,  
s), 4.93 (1H, s), 6.20 (1H, br), 6.36 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.50 (1H,  
d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=8.3, 2.5\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
6.88 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  
20  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -101.2^\circ$  ( $c=0.52$ , MeOH)

(一) - (2R) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] - 1, 3-  
ジオキサン-6-イル) - 2-ヒドロキシ-N-((2S) - 7-ヒドロキシ-  
25 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) アセトアミド 686mgをテ  
トラヒドロフラン50mlに溶かし、2モル濃度ボランジメチルスルフィド錯体テト  
ラヒドロフラン溶液3.58mlを加え、3時間加熱還流した後、トリエタノールアミ  
ン 1.34gのテトラヒドロフラン 5.0ml溶液を加え、更に15時間加熱還流した。冷  
後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を酢酸エチルより再結晶し、融点 156  
～ 158°C の (－)－(1R)－1－(2, 2-ジメチルベンゾ[1, 2-d]－  
1, 3-ジオキササン-6-イル)－2－[(2S)－7-ヒドロキシ-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ]エタノール 560mg を得  
た。

IR (KBr): 3400  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.50-1.70 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.55 (1H, dd,  $J=17.5$ ,  
10.4Hz), 2.65-2.85 (3H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 4.61 (1H, dd,  
10  $J=9.1$ , 3.5Hz), 4.84 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J=2.3$ Hz), 6.60 (1H,  
dd,  $J=8.2$ , 2.3Hz), 6.80 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 6.94 (1H, d,  $J=8.2$ Hz),  
7.02 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.4$ Hz)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -59.0^\circ$  ( $c=1.02$ , MeOH)

(－)－(1R)－1－(2, 2-ジメチルベンゾ[1, 2-d]－1, 3-  
ジオキササン-6-イル)－2－[(2S)－7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロナフタレン-2-イル)アミノ]エタノール 5.15g および N, N-  
ジイソプロピルエチルアミン 11.3ml を塩化メチレン 125ml に加えた懸濁液に-  
15°C 攪拌下に無水トリフルオロ酢酸 5.51ml の塩化メチレン 16ml 溶液を加えた後、  
20 30分間反応させた。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減  
圧下に留去した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド 63ml に溶かし、粉末モ  
レキュラーシーブス 4A 5.0g、2-ブロモ-N, N-ジメチルアセトアミド 3.24  
g および炭酸セシウム 19.0g を加え、室温下に 2 時間攪拌後、更にジエチルアミ  
ン 2.02ml を加え、室温下に 20 分間反応させた。反応液に氷冷下、水 90ml、メタノ  
ール 180ml を加えた後、室温で 1.5 時間攪拌後、飽和食塩水を加え、酢酸エチル  
25 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶  
媒を留去後、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラ  
フィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、油状の (－)－(2R)－2－[(2S)－2-  
[(2, 2-ジメチルベンゾ[1, 2-d]－1, 3-ジオ

キサン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド 3.22 g を得た。

I R (neat) : 3401, 1656  $\text{cm}^{-1}$

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.50-1.70 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.56 (1H, dd,  $J=15.2$ , 8.0Hz), 2.65-3.10 (12H, m), 4.59 (1H, dd,  $J=9.1$ , 3.5Hz), 4.64 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.6Hz), 6.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.0Hz)

10

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -46.0^\circ$  ( $c=1.23$ , MeOH)

#### 参考例 5

(-) -1- [2- [(2S)-2- [(2R)-2- (2, 2-ジメチル  
15 ベンゾ [1, 2-d] -1, 3-ジオキサン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピロリジン

2-ブロモ-N, N-ジメチルアセトアミドの代わりに1-ブロモアセチルピロリジンを用い、参考例 4 と同様に反応および処理を行い、アモルファスの (-)  
20 ) -1- [2- [(2S)-2- [(2R)-2- (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] -1, 3-ジオキサン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピロリジンを得た。

I R (film) : 3401, 1649  $\text{cm}^{-1}$

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.45-1.70 (7H, m), 1.80-2.10 (5H, m), 2.56 (1H, dd,  $J=15.4$ , 8.3Hz), 2.70-3.05 (6H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 4.55-4.65 (3H, m), 4.85 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.7Hz), 6.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=$

1.9Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.4, 1.9Hz)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -47.0^\circ$  (c=1.13, MeOH)

(-) - 1 - { 2 - { ( 2 S ) - 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 2, 2 - ジメチル  
5 ベンゾ [ 1, 2 - d ] - 1, 3 - ジオキサン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチ  
ル ] アミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } ア  
セチル } ピペリジン

2 - ブロモ - N, N - ジメチルアセトアミドの代わりに 1 - ブロモアセチルピ  
ペリジンを用い、参考例 4 と同様に反応および処理を行い、アモルファスの (-)  
10 ) - 1 - { 2 - { ( 2 S ) - 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 2, 2 - ジメチルベンゾ  
[ 1, 2 - d ] - 1, 3 - ジオキサン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル } ア  
ミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } アセチル  
} ピペリジンを得た。

IR (film) : 3402, 1649  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  ppm : 1.40-1.70 (13H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.50-3.10 (7H, m), 3.40-  
3.60 (4H, m), 4.55-4.65 (3H, m), 4.85 (2H, s), 6.65 (1H, d,  
J=2.7Hz), 6.73 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4Hz),  
6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1H, d, J=1.8Hz), 7.14 (1H, dd,  
20 J=8.4, 1.8Hz)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -45.6^\circ$  (c=1.00, MeOH)

(-) - 4 - { 2 - { ( 2 S ) - 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 2, 2 - ジメチル  
25 ベンゾ [ 1, 2 - d ] - 1, 3 - ジオキサン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチ  
ル ] アミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } ア  
セチル } モルホリン

2 - ブロモ - N, N - ジメチルアセトアミドの代わりに 4 - ブロモアセチルモ  
ルホリンを用い、参考例 4 と同様に反応および処理を行い、アモルファスの (-)  
) - 4 - { 2 - { ( 2 S ) - 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( 2, 2 - ジメチルベンゾ

[1, 2-d] - 1, 3-ジオキササン-6-イル) - 2-ヒドロキシエチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] モルホリンを得た。

I R (KBr): 3438, 1652  $\text{cm}^{-1}$

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.45-1.70 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.10 (7H, m), 3.55-3.75 (8H, m), 4.59 (1H, dd,  $J=9.1, 3.4\text{Hz}$ ), 4.65 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{Hz}$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -52.2^\circ$  ( $c=0.54$ , MeOH)

#### 参考例 6

参考例 4 で示した反応中、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンの代わりに (S) - (-) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンを用いて参考例 4 と同様にして (+) - (S) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] - 1, 3-ジオキササン-6-イル) - 2-ヒドロキシ酢酸を得た後、下記の化合物を得た。

(-) - 2 - [(2S) - 2 - [(2S) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] - 1, 3-ジオキササン-6-イル) - 2-ヒドロキシエチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] - N, N-ジメチルアセトアミド

融点: 130~131°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル)

I R (KBr): 3432, 1652  $\text{cm}^{-1}$

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.45-1.65 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.58 (1H, dd,  $J=16.0, 8.9\text{Hz}$ ), 2.65-3.10 (12H, m), 3.65 (1H, br), 4.60 (1H, dd,  $J=9.2, 3.5\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,

$J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=8.4, 1.9\text{Hz}$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -25.6^\circ$  ( $c=1.20$ , MeOH)

5 (一) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ( 2, 2 - ジメチル  
ベンゾ [ 1, 2 - d ] - 1, 3 - ジオキサソ - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチ  
ル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] ア  
セチル ] ピロリジン

アモルファス

I R (KBr): 3415, 1649  $\text{cm}^{-1}$

10  $^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.50-1.70 (7H, m), 1.80-2.10 (5H, m), 2.55-3.10 (7H, m), 3.52  
(4H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.55-4.65 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.85 (2H, s),  
6.65 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  
 $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.15 (1H, m)

15 比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -26.9^\circ$  ( $c=1.00$ , MeOH)

#### 参考例 7

2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R S ) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - ( 2  
- ベンジルオキシエチル ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1,  
20 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] - N, N - ジメチルア  
セトアミド

2 - ( 5 - アセチル - 2 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸メチル 8.0g を N, N - ジ  
メチルホルムアミド 120ml に溶かし、ベンジルブロミド 5ml および炭酸カリウム  
5.8g を加え、室温下に 16 時間攪拌した。反応液に氷約 100g とヘキサン 200ml を加  
25 え激しく攪拌させながら水 200ml を加えた。析出した結晶をろ取後、塩化メチレ  
ン - ヘキサンより再結晶し、融点  $85 \sim 87^\circ\text{C}$  の 2 - ( 5 - アセチル - 2 - ベンジル  
オキシフェニル ) 酢酸メチル 10.1g を得た。

I R (KBr): 1747, 1682  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 2.55 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.71 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (5H, m), 7.85 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{Hz}$ )

- 5        2 - (5 - アセチル - 2 - ベンジルオキシフェニル) 酢酸メチル 9.0g、オルトギ酸メチル 18ml 及び エチレングリコール 18ml を塩化メチレン 300ml に溶かし、p-トルエンスルホン酸一水和物 60mg を加えて 12 時間加熱還流した。冷後、反応液にトリエチルアミン 0.14ml を加え、15 分間攪拌した後、この反応液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン) で粗精製し、更にシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン/ジエチルエーテル = 3/2) で精製し、油状の 2 - [2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル] 酢酸メチル 9.2g を得た。

I R (neat) :  $1742\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- 15         $\delta$  ppm : 1.65 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.80-3.85 (2H, m), 4.00-4.05 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.45 (7H, m)

- 20        2 - [2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル] 酢酸メチル 9.0g をジエチルエーテル 130ml に溶かし、氷冷攪拌下に水素化リチウムアルミニウム 1.0g を少量ずつ加えた後、1 時間反応させた。反応液に氷冷攪拌下、水を少量ずつ加えた後、生じた沈殿をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮し、油状の 2 - [2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル] エタノール 9.0 g を得た。

- 25        I R (neat) :  $3442\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.60-1.70 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.75-3.90 (4H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.89 (1H, dd,  $J=7.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.45 (7H, m)

2 - [2 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 -  
イル) フェニル] エタノール 9.0g を N, N - ジメチルホルムアミド 100ml に溶か  
し、氷冷撹拌下に 60% 油中水素化ナトリウム 1.26g を加え、室温下に 1 時間反応  
させた後、氷冷撹拌下に ベンジルブロミド 3.75ml を加え、室温下に 16 時間反応さ  
せた。反応液に氷 100g と水 100ml を加え、ジエチルエーテルで抽出し、減圧下に  
溶媒を留去した。残留物を 1, 2 - ジメトキシエタン 50ml に溶かし、1 規定塩酸  
10ml を加え、室温下に 30 分間撹拌した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出し  
、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲ  
ル中圧液体カラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / ジエチルエーテル  
= 2 / 1 ) で精製し、油状の 4' - ベンジルオキシ - 3' - (2 - ベンジルオキシ  
エチル) アセトフェノン 8.5g を得た。

I R (neat) : 1677  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 2.54 (3H, s), 3.05 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.52  
(2H, s), 5.13 (2H, s), 6.92 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (10H, m),  
7.83 (1H, dd,  $J=8.5, 2.3\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )

4' - ベンジルオキシ - 3' - (2 - ベンジルオキシエチル) アセトフェノン  
8.0g と 30% 臭化水素酢酸溶液 0.4ml をクロロホルム 80ml に溶かし、臭素 1.1ml の  
クロロホルム 30ml 溶液を室温撹拌下に 2 時間かけて滴下した。反応液を減圧下に  
濃縮し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘ  
キサン / ジエチルエーテル = 2 / 1 ) で精製し、融点 53~56°C の 4' - ベンジル  
オキシ - 3' - (2 - ベンジルオキシエチル) - 2 - プロモアセトフェノン 3.9g  
を得た。

I R (KBr) : 1684  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 3.04 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, s), 4.51  
(2H, s), 5.14 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.45 (10H, m),



7.85-7.90 (2H, m)

(S)-2-(2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-7-yl  
oxy) ethyl acetate 600mg to water 20ml and dichloromethane 20ml, added,  
5 cooled and stirred, sodium carbonate 300mg added, 30 min stirred. Organic layer  
separated, dried over anhydrous magnesium sulfate, reduced pressure to remove  
solvent. Residue dissolved in N,N-dimethylformamide 0.5ml, cooled to -10°C,  
4'-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)-2-bromophenol 440mg of N,N-  
dimethylformamide 1ml solution added, 0°C for 20 min reaction. Again  
10 reaction mixture cooled to -10°C, stirred, sodium hydride 190mg added, then  
ethanol 4ml added, 0°C for 10 min reaction. Reaction mixture added to ice water,  
extracted with ethyl acetate, washed, dried over anhydrous magnesium sulfate,  
reduced pressure to remove solvent. Residue dissolved in tetrahydrofuran 10ml,  
triethylamine 0.7ml added, 16 h reflux. Cooled, added water, extracted with  
15 ethyl acetate, washed, dried over anhydrous magnesium sulfate. Reduced pressure to  
remove solvent, residue purified by silica gel column chromatography (eluent: dichloromethane/ethanol  
= 30/1) to give oily 2-[(2S)-2-[(2RS)-2-[4-benzyloxy-3-(2-benzyloxyethyl)  
phenyl]-2-hydroxyethyl]amino]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-7-yl  
20 oxy] ethyl acetate 540mg.

IR (neat) : 3297, 1759, 1736  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.30 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.50-1.65 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m),  
2.50-2.85 (4H, m), 2.90-3.10 (5H, m), 3.72 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
25 4.27 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.62 (1H, dd,  
 $J=9.0, 3.4\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.69 (1H, dd,  $J=8.4,$   
2.7Hz), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.45  
(12H, m)

2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2RS) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] 酢酸エチル 256mg およ  
 5 びジメチルアミン 2.2ml をテトラヒドロフラン 2.2ml に溶かし、封管中 60°C で 39  
 時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラム  
 クロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 酢酸エチル / エタノール = 1 / 1 ) で精製し、  
 アモルファスの 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2RS) - 2 - [ 4 - ベンジルオキ  
 シ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] ア  
 ミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] - N, N  
 10 - ジメチルアセトアミド 230mg を得た。

I R (neat) : 3381, 1655, 1649  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.60-1.75 (1H, m), 2.05-3.15 (18H, m), 3.71 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
 4.50 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.75 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 5.05 (2H, s),  
 15 6.63 (1H, s), 6.74 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.45 (12H, m)

#### 参考例 8

(-) - 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2R) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3  
 20 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ]  
 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] - N, N - ジメ  
 チルアセトアミド

ベンジル = 2 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル = エーテル 159mg およ  
 び酢酸ナトリウム 123mg を酢酸 2 ml に懸濁し、室温攪拌下に臭素 29  $\mu\text{l}$  を加えた  
 25 後、1 時間反応させた。反応液に亜硫酸ナトリウム七水和物 100mg の水 20ml 溶液  
 を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順  
 次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を  
 シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : ヘキサン / 塩化メチ  
 レン = 2 / 1 ) で精製し、油状のベンジル = 2 - (2 - ベンジルオキシエチル)

— 4 — プロモフェニル = エーテル 173mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 2.97 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.75 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.20–7.40 (12H, m)

5

ベンジル = 2 — (2 — ベンジルオキシエチル) — 4 — プロモフェニル = エーテル 24.0g をテトラヒドロフラン 200ml に溶かし、1.57モル濃度  $n$  — ブチルリチウムヘキサン溶液 47.0ml を  $-95^\circ\text{C}$  攪拌下に加えた後、15分間反応させた。反応液をシュウ酸ジエチル 10.8g のテトラヒドロフラン 300ml 溶液に  $-95^\circ\text{C}$  攪拌下に加え、1時間反応させた後、エタノール 200ml および水素化ホウ素ナトリウム 755mg を順次加えた。反応液を  $-35^\circ\text{C}$  で45分間攪拌後、酢酸 4.70ml を加え、15分間攪拌後、炭酸水素ナトリウム 6.9g の水 300ml 溶液を加えて、反応液を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製し、油状の 2 — [4 — ベンジルオキシ — 3 — (2 — ベンジルオキシエチル) フェニル] — 2 — ヒドロキシ酢酸エチル 19.9g を得た。

10

15

IR (neat) : 3456, 1735  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

20

$\delta$  ppm : 1.21 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.10–4.30 (2H, m), 4.51 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.08 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20–7.40 (12H, m)

25

2 — [4 — ベンジルオキシ — 3 — (2 — ベンジルオキシエチル) フェニル] — 2 — ヒドロキシ酢酸エチル 39.7g をエタノール 40ml に懸濁し、氷冷攪拌下に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 57ml を加えた後、室温下に 1 時間反応させた。反応液に 2 規定硫酸水溶液 57ml を氷冷攪拌下に加えた後、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の 2 — [4 —

ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸 35.1gを得た。

I R (neat) : 3399, 1734, 1719  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  ppm : 3.01 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.16 (1H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (12H, m)

2-[4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸 1.73g、(S)-2-アミノ-7-ヒドロキシテトラリン臭  
10 化水素酸塩 1.18gおよびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 1.95gをN,N-ジメチルホルムアミド11mlに溶かし、室温攪拌下にトリエチルアミン1.23mlを加えた後、3時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カ  
15 ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で粗精製し、2-[4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-((2S)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトアミド(ジアステレオマー混合物)を得た。  
20 この混合物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジエチルエーテル)で分離し、アモルファスの(-)-(2R)-2-[4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-N-((2S)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトアミド(低極性異性体) 1.08g及びアモルファスの(-)-(2S)-2-[4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]  
25 ]-2-ヒドロキシ-N-((2S)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトアミド(高極性異性体) 0.94gを得た。

低極性異性体

I R (film) : 3382, 1650  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  ppm : 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.51 (1H, dd, J=16.3, 7.7Hz), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.05 (3H, m), 3.49 (1H, d, J=3.3Hz), 3.66 (2H, t, J=7.4Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.89 (1H, d, J=3.3Hz), 5.00 (2H, s), 6.32 (1H, br s), 6.37 (1H, d, J=2.5Hz), 6.49 (1H, d, J=8.0Hz), 6.56 (1H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.20-7.40 (10H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -59.5^\circ$  (c=1.08, MeOH)

高極性異性体

10 I R (film) : 3387, 1655  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

15  $\delta$  ppm : 1.60-1.75 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.49 (1H, dd, J=16.3, 8.3Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 2.90-3.05 (3H, m), 3.57 (1H, br s), 3.69 (2H, t, J=7.1Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.91 (1H, d, J=3.4Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, br s), 6.35-6.45 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J=8.3, 2.6Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz), 6.88 (1H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.40 (12H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -4.8^\circ$  (c=1.05, MeOH)

20 (一) - (2R) - 2 - [4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル] - 2-ヒドロキシ-N-( (2S) - 7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) アセトアミド (低極性異性体)  
1.08 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶かし、ボランジメチルスルフィド錯体 438  $\mu\text{l}$  を加え、3 時間加熱還流した後、トリエタノールアミン 1.14 g のテトラヒド  
25 ロフラン 1 ml 溶液を加え、更に 6 時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を酢酸エチルより再結晶し、融点 147~150°C の (一) - (1R) - 1 - [4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル] - 2 - ( (2S) - 7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレ

ン-2-イルアミノ) エタノール 687mgを得た。

I R (KBr) : 3430, 3290, 3190  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.50-1.65 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.54 (1H, dd,  $J=17.7$ ,  
10.6Hz), 2.65-2.85 (3H, m), 2.90-3.10 (5H, m), 3.72 (2H, t,  $J=$   
7.2Hz), 4.51 (2H, s), 4.62 (1H, dd,  $J=9.0$ , 3.4 Hz), 5.05 (2H,  
s), 6.52 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, dd,  $J=8.2$ , 2.6Hz), 6.87  
(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.40 (12H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -47.9^\circ$  ( $c=1.10$ , テトラヒドロフラン)

(-) - (1R) - 1 - [4-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエ  
チル) フェニル] - 2 - ((2S) - 7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラ  
ヒドロナフタレン-2-イルアミノ) エタノール 450mgを塩化メチレン 4mlに溶  
かし、室温攪拌下 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 860  $\mu\text{l}$  および 2-ブロモ-N  
15 , N-ジメチルアセトアミド 143mgを順次加えた後、室温下に 3 時間反応させた  
。反応液に 2-ブロモ-N, N-ジメチルアセトアミド 143mgを追加し、更に室  
温下に 1 時間反応させた後、ジエチルアミン 267  $\mu\text{l}$  を加え、30分間攪拌した。  
反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をアミノプロピル化  
20 シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル) で精製  
し、油状の (-) - 2 - { (2S) - 2 - [ (2R) - 2 - [4-ベンジルオ  
キシ-3-(2-ベンジルオキシエチル) フェニル] - 2-ヒドロキシエチル]  
アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ} - N,  
N-ジメチルアセトアミド 410mgを得た。

I R (neat) : 3410, 1656  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.50-1.65 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.56 (1H, dd,  $J=15.7$ ,  
8.4Hz), 2.65-3.10 (14H, m), 3.72 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s),  
4.60-4.70 (3H, m), 5.06 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.74 (1H,

dd,  $J=8.4$ ,  $2.7\text{Hz}$ ),  $6.88$  (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  $6.99$  (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
 $7.15\text{--}7.45$  (12H, m)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -41.1^\circ$  ( $c=1.00$ , MeOH)

# 5 参考例 9

(-) - 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2S) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] - N, N - ジメチルアセトアミド

- 10 参考例 8 で得た (-) - (2S) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - N - ( (2S) - 7 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) アセトアミド (高極性異性体) を用い、参考例 8 と同様に反応および処理を行い、油状の (-) - 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2S) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] - N, N - ジメチルアセトアミドを得た。

IR (neat) :  $3409$ ,  $1655\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- 20  $\delta$  ppm :  $1.50\text{--}1.65$  (1H, m),  $2.00\text{--}2.10$  (1H, m),  $2.57$  (1H, dd,  $J=16.0$ ,  $8.8\text{Hz}$ ),  $2.65\text{--}3.10$  (14H, m),  $3.71$  (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  $4.50$  (2H, s),  $4.55\text{--}4.65$  (3H, m),  $5.05$  (2H, s),  $6.64$  (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ),  $6.73$  (1H, dd,  $J=8.4$ ,  $2.7\text{Hz}$ ),  $6.87$  (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  $6.98$  (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  $7.15\text{--}7.45$  (12H, m)

- 25 比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -24.2^\circ$  ( $c=1.08$ , MeOH)

(-) - 1 - [ 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2R) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル

## ] ピロリジン

参考例 8 で得た (−) − (2 R) − 2 − [4 − ベンジルオキシ − 3 − (2 − ベンジルオキシエチル) フェニル] − 2 − ヒドロキシ − N − ((2 S) − 7 − ヒドロキシ − 1, 2, 3, 4 − テトラヒドロナフタレン − 2 − イル) アセトアミド (低極性異性体) と 1 − ブロモアセチルピロリジンを用い、参考例 8 と同様に反応および処理を行い、油状の (−) − 1 − [2 − [(2 S) − 2 − [(2 R) − 2 − [4 − ベンジルオキシ − 3 − (2 − ベンジルオキシエチル) フェニル] − 2 − ヒドロキシエチル] アミノ] − 1, 2, 3, 4 − テトラヒドロナフタレン − 7 − イルオキシ] アセチル] ピロリジンを得た。

IR (neat) : 3401, 1652  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  − NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.40−1.75 (1H, m), 1.80−2.10 (5H, m), 2.50−2.60 (1H, m), 2.65−3.10 (8H, m), 3.45−3.55 (4H, m), 3.72 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 4.55−4.65 (3H, m), 5.06 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.15−7.45 (12H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -41.4^\circ$  ( $c=0.59$ , MeOH)

(−) − 1 − [2 − [(2 S) − 2 − [(2 R) − 2 − [4 − ベンジルオキシ − 3 − (2 − ベンジルオキシエチル) フェニル] − 2 − ヒドロキシエチル] アミノ] − 1, 2, 3, 4 − テトラヒドロナフタレン − 7 − イルオキシ] アセチル] ピペリジン

参考例 8 で得た (−) − (2 R) − 2 − [4 − ベンジルオキシ − 3 − (2 − ベンジルオキシエチル) フェニル] − 2 − ヒドロキシ − N − ((2 S) − 7 − ヒドロキシ − 1, 2, 3, 4 − テトラヒドロナフタレン − 2 − イル) アセトアミド (低極性異性体) と 1 − ブロモアセチルピペリジンを用い、参考例 8 と同様に反応および処理を行い、油状の (−) − 1 − [2 − [(2 S) − 2 − [(2 R) − 2 − [4 − ベンジルオキシ − 3 − (2 − ベンジルオキシエチル) フェニル] − 2 − ヒドロキシエチル] アミノ] − 1, 2, 3, 4 − テトラヒドロナフタレン − 7



ーイルオキシ〕アセチル〕ピペリジンを得た。

I R (neat) : 3395, 1649  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  ppm : 1.30-1.70 (9H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.50-3.10 (9H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 3.72 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 4.55-4.65 (3H, m), 5.06 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.45 (12H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -78.1^\circ$  ( $c=0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

10

(-) - 4 - [ 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2R) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル ] モルホリン

15

参考例 8 で得た (-) - (2R) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシ - N - ( (2S) - 7 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル ) アセトアミド (低極性異性体) と 4 - ブロモアセチルモルホリンを用い、参考例 8 と同様に反応および処理を行い、油状の (-) - 4 - [ 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2R) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル ] モルホリンを得た。

20

I R (neat) : 3403, 1655, 1649  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

25  $\delta$  ppm : 1.40-1.80 (4H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.10 (9H, m), 3.40-3.75 (9H, m), 4.51 (2H, s), 4.55-4.65 (3H, m), 5.06 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.45 (12H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -46.9^\circ$  ( $c=0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

## 参考例 10

2-〔(2S)-2-〔[(2RS)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ〕酢酸エチル

(S)-2-(2-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ)酢酸エチル塩酸塩 42.5gに水 500ml及び塩化メチレン1000mlを加え、氷冷攪拌下に炭酸水素ナトリウム 19.0gを加え1時間攪拌した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド 370mlに溶かし、-10℃攪拌下に2-ブromo-1-(2,2-ジメチルベンゾ〔1,2-d〕-1,3-ジオキサン-6-イル)-1-エタノン 21.0gのN,N-ジメチルホルムアミド 220ml溶液を加えた後、0℃で1時間反応させた。反応液を-10℃に冷却し、攪拌下に水素化ホウ素ナトリウム 14.0gを加え、更に、エタノール 180mlを加えた後、0℃で1時間反応させた。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をテトラヒドロフラン 350mlに溶かし、トリエタノールアミン 22gを加えた後、12時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/エタノール=7/1) で精製し、アモルファスの2-〔(2S)-2-〔[(2RS)-2-(2,2-ジメチルベンゾ〔1,2-d〕-1,3-ジオキサン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ〕酢酸エチル 12.7gを得た。

IR (KBr): 3304, 1758, 1737  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.30 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.45-1.70 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.10 (7H, m), 4.27 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.55-4.65 (3H, m), 4.84 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.69 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.79

(1H, d, J=8.4Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz)

2 - [(2S) - 2 - { [(2RS) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] - 1, 3-ジオキサソ-6-イル) - 2-ヒドロキシエチル] アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] 酢酸エチル 11.5 g を 1,2-ジメトキシエタン 75ml に懸濁し、20℃以下に保ちながら 1 規定塩酸 252 ml を滴下後、室温で 30 分間反応させた。反応液に 0℃ 攪拌下炭酸水素ナトリウム 23.3g を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／エタノール = 5 / 1）で精製し、アモルファスの 2 - [(2S) - 2 - { [(2RS) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] 酢酸エチル 7.2g を得た。

I R (KBr): 3191, 1763, 1752, 1738  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm: 1.15-1.25 (3H, m), 1.35-1.55 (1H, m), 1.70 (1H, br s), 1.85-2.00 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.55-3.00 (6H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.40-4.55 (3H, m), 4.65-4.70 (2H, m), 4.94 (1H, br s), 5.08 (1H, br s), 6.55-6.70 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=8.2Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.01 (1H, d, J=8.2Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 9.17 (1H, br s)

#### 参考例 11

4 - [(2S) - 2 - { [(2RS) - 2 - (2, 2-ジメチルベンゾ [1, 2-d] - 1, 3-ジオキサソ-6-イル) - 2-ヒドロキシエチル] アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] -N, N-ジメチル酪酸アミド

(S)-4-(2-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ)-N, N-ジメチル酪酸アミド 263mgおよびトリエチルアミン 360  $\mu$ l をN, N-ジメチルホルムアミド 5 mlに溶かし、2-ブロモ-1-(2, 2-ジメチルベンゾ[1, 2-d]-1, 3-ジオキサン-6-イル)-1-エタノール 245mgのN, N-ジメチルホルムアミド 2 ml溶液を氷冷撹拌下に加え、25分  
5 間反応させた。更に反応液に氷冷撹拌下に水素化ホウ素ナトリウム 220mgおよびエタノール 5 mlを加え、1.5時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物にトリエタノールアミン 260mgのテトラヒドロフラン 7 ml溶液を加え、12  
10 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/エタノール=6/1）で精製し、アモルファスの4-[(2S)-2-[(2RS)-2-(2, 2-ジメチルベンゾ[1, 2-d]-1, 3-ジオキサン-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ)-N, N-ジメチル酪酸アミド 165mgを得た。

IR (KBr): 3445, 1631  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.53-1.70 (7H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.45-3.10 (15H, m), 3.95-  
20 4.05 (2H, m), 4.60-4.65 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.60 (1H, s),  
6.65-6.75 (1H, m), 6.80 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.03 (1H, s), 7.10-7.20 (1H, m)

#### 実施例 1

2-[(2S)-2-[(2RS)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 1)

2-[(2S)-2-[(2RS)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ

シー 3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] 酢酸エチル 2.00gをジメチルアミン17.9gのテトラヒドロフラン10ml溶液に溶かし、封管中65°Cで36時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1) で精製し、アモルファスの2-[(2S)-2-[(2RS)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物1) 1.58gを得た。

IR (KBr): 3395, 1652  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.50-1.65 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.65-2.85 (3H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.05-3.10 (3H, m), 4.55-4.70 (3H, m), 4.75-4.85 (2H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m)

## 実施例 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

2-[(2S)-2-[(2RS)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセトアミド (化合物2)

アモルファス

IR (KBr): 3410, 1666  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  ppm: 1.40-1.75 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.40-3.00 (7H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 4.40-4.55 (3H, m), 4.93 (1H, br s), 5.08 (1H, br s), 6.60-6.75 (3H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.35 (1H, br s), 7.44 (1H, br s), 9.15 (1H, br s)

4 - { 2 - { ( 2 S ) - 2 - { [ ( 2 R S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒ  
ドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) エチル ] アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4  
- テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } アセチル } モルホリン ( 化合物 3  
)

5 アモルファス

I R ( KBr ) : 3400, 1645  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO- $d_6$  )

10  $\delta$  ppm : 1.35-1.80 ( 2H, m ), 1.85-2.00 ( 1H, m ), 2.35-2.95 ( 7H, m ), 3.35-  
3.65 ( 8H, m ), 4.40-4.55 ( 3H, m ), 4.70-4.75 ( 2H, m ), 4.89 ( 1H,  
br s ), 5.03 ( 1H, br ), 6.55-6.75 ( 3H, m ), 6.90-7.05 ( 2H, m ),  
7.25-7.30 ( 1H, m ), 9.13 ( 1H, br s )

15 1 - { 2 - { ( 2 S ) - 2 - { [ ( 2 R S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒ  
ドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) エチル ] アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4  
- テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } アセチル } ピペリジン ( 化合物 4  
)

アモルファス

I R ( KBr ) : 3381, 1635  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )

20  $\delta$  ppm : 1.35-1.80 ( 7H, m ), 1.95-2.10 ( 1H, m ), 2.40-3.10 ( 7H, m ), 3.40-  
3.65 ( 4H, m ), 4.55-4.65 ( 3H, m ), 4.85 ( 2H, s ), 6.60-6.75 ( 2H,  
m ), 6.80-6.90 ( 1H, m ), 6.97 ( 1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$  ), 7.06 ( 1H, d,  $J=$   
2.1Hz ), 7.17 ( 1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$  )

25 1 - { 2 - { ( 2 S ) - 2 - { [ ( 2 R S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒ  
ドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) エチル ] アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4  
- テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } アセチル } ピロリジン ( 化合物 5  
)

アモルファス

I R (KBr): 3374, 3304, 1645  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.50-1.65 (1H, m), 1.80-2.10 (5H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.65-3.00 (6H, m), 3.52 (4H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.50-4.65 (3H, m), 4.75-4.85 (2H, m), 6.55-6.75 (2H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.15 (1H, m)

### 実施例 3

(-) - 2 - { (2 S) - 2 - { [ (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメチルアセトアミド (化合物 6)

(-) - 2 - { (2 S) - 2 - { [ (2 R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサソ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメチルアセトアミド 192mg を 1, 2 - ジメトキシエタン 3.8ml に溶かし、氷冷攪拌下に 1 規定塩酸 4.2ml を加え、室温下に 2 時間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、減圧下に濃縮乾固し、残留物にテトラヒドロフラン及びエタノールを加えて不溶物をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/エタノール = 5/1) で精製後、メタノールより再結晶し、融点  $175 \sim 176^\circ\text{C}$  の (-) - 2 - { (2 S) - 2 - { [ (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ } - N, N - ジメチルアセトアミド (化合物 6) 142mg を得た。

I R (KBr): 3363, 1648  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  ppm: 1.40-1.50 (1H, m), 1.65 (1H, br s), 1.85-1.95 (1H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=15.8, 8.4\text{Hz}$ ), 2.55-3.00 (12H, m), 4.40-4.55 (3H, m), 4.70 (

2H, s), 4.95 (1H, br), 5.05-5.15 (1H, m), 6.55-6.70 (3H, m),  
6.93 (1H, d, J= 8.3Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 7.27 (1H,  
d, J=2.0Hz), 9.20 (1H, br)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -80.0^\circ$  (c=1.03, AcOH)

5

#### 実施例 4

(-) - 1 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] ピロリジン (化合物 7)

10

参考例 5 で得た (-) - 1 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] ピロリジンを用い、実施例 3 と同様にして融点 192~

15

195°C (再結晶溶媒: メタノール) の (-) - 1 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] ピロリジン (化合物 7) を得た。

I R (KBr): 3327, 1646  $\text{cm}^{-1}$

20

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm: 1.40-2.00 (7H, m), 2.43 (1H, dd, J=16.1, 8.7Hz), 2.55-3.00 (6H, m), 3.31 (2H, t, J=6.8Hz), 3.45 (2H, t, J=6.8Hz), 4.40-4.55 (3H, m), 4.62 (2H, s), 4.93 (1H, br s), 5.08 (1H, d, J=3.7Hz), 6.55-6.75 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.3Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 7.27 (1H, d, J=2.0Hz), 9.17 (1H, br s)

25

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -71.3^\circ$  (c=1.12, AcOH)

(-) - 1 - [2 - [(2S) - 2 - [(2S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3



、4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピロリジン (化合物 8)

参考例 6 で得た (−) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルベンゾ [ 1 , 2 - d ] - 1 , 3 - ジオキサン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] ピロリジンを用い、実施例 3 と同様にしてアモルファスの (−) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) エチル] アミノ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] ピロリジン (化合物 8) を得た。

I R (KBr) : 3297, 1645  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )

$\delta$  ppm : 1.40-1.50 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.41 (1H, dd,  $J=15.6$ , 8.4Hz), 2.55-2.95 (6H, m), 3.28 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.45 (2H, s), 4.51 (1H, dd,  $J=8.4$ , 4.1Hz), 4.59 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.6Hz), 6.69 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.2$ , 2.0Hz), 7.25 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -45.8^\circ$  ( $c=1.00$ , AcOH)

(−) - 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) エチル] アミノ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N , N - ジメチルアセトアミド (化合物 9)

参考例 6 で得た (−) - 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ( 2 , 2 - ジメチルベンゾ [ 1 , 2 - d ] - 1 , 3 - ジオキサン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] - N , N - ジメチルアセトアミドを用い、実施例 3 と同様にしてアモルファスの (−) - 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4

ーヒドロキシー3ーヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ]ー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー7ーイルオキシ]ーN, Nージメチルアセトアミド (化合物9) を得た。

IR (film) : 3297, 1650  $\text{cm}^{-1}$

5  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.50-1.65 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=15.6$ , 8.7Hz), 2.65-3.00 (9H, m), 3.07 (3H, s), 4.52 (1H, dd,  $J=8.8$ , 3.6Hz), 4.62 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.6Hz), 6.78 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.90-7.00 (2H, 10 m), 7.07 (1H, dd,  $J=8.3$ , 1.9Hz)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -25.6^\circ$  ( $c=1.06$ , MeOH)

4ー[(2S)ー2ー{[(2RS)ー2ーヒドロキシー2ー(4ーヒドロキシー3ーヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ]ー1, 2, 3, 4ーテトラ 15 ヒドロナフタレンー7ーイルオキシ]ーN, Nージメチル酪酸アミド (化合物 10)

参考例11で得た4ー[(2S)ー2ー{[(2RS)ー2ー(2, 2ージメチルベンゾ[1, 2-d]ー1, 3ージオキサソーンー6ーイル)ー2ーヒドロキシエチル] アミノ]ー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー7ーイルオキシ]ーN, Nージメチル酪酸アミドを用い, 実施例3と同様にしてアモルファスの 20 4ー[(2S)ー2ー{[(2RS)ー2ーヒドロキシー2ー(4ーヒドロキシー3ーヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ]ー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー7ーイルオキシ]ーN, Nージメチル酪酸アミド (化合物 10) を得た。

25 IR (KBr) : 3438, 1623  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  ppm : 1.40-1.55 (1H, m), 1.85-2.00 (3H, m), 2.40-3.00 (16H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.45-4.55 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.05-5.20 (1H, m), 6.60-6.75 (3H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,

$J=6.8\text{Hz}$ ), 7.25-7.30 (1H, m), 9.17 (1H, br s)

(-) - 4 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリン (化合物 11)

参考例 5 で得た (-) - 4 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサソ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリンを用い、実施例 3 と同様にしてアモルファスの (-) - 4 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリン (化合物 11) を得た。

IR (KBr): 3400, 1647  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm: 1.35-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.30-3.00 (7H, m), 3.40-3.65 (8H, m), 4.40-4.55 (3H, m), 4.73 (2H, s), 4.90-5.00 (1H, m), 5.08 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.60-6.75 (3H, m), 6.94 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, br s)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -53.2^\circ$  ( $c=0.53$ , MeOH)

(-) - 1 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] ピペリジン (化合物 12)

参考例 5 で得た (-) - 1 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンゾ [1, 2 - d] - 1, 3 - ジオキサソ - 6 - イル) - 2 -

ヒドロキシエチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-  
 イルオキシ] アセチル] ピペリジンを用い、実施例 3 と同様にして融点 167~  
 170°C (未再結晶) の (-) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 -  
 ヒドロキシ- 2 - ( 4 - ヒドロキシ- 3 - ヒドロキシメチルフェニル) エチル]  
 アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチ  
 ル] ピペリジン (化合物 1 2) を得た。

I R (KBr) : 3346, 1645  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  ppm : 1.35-1.80 (8H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.35-2.95 (7H, m), 3.30-  
 3.45 (4H, m), 4.40-4.55 (3H, m), 4.68 (2H, s), 4.93 (1H, br),  
 5.07 (1H, br s), 6.62 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, dd,  $J=8.2,$   
 2.7Hz), 6.69 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.00  
 (1H, dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.17 (1H, br)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -60.3^\circ$  ( $c=0.50$ , MeOH)

#### 実施例 5

(-) - 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ- 2 - [ 4 - ヒ  
 ドロキシ- 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ] - 1, 2  
 , 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] - N, N-ジメチルアセ  
 トアミド (化合物 1 3)

参考例 8 で得た (-) - 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - [ 4 - ベン  
 ジルオキシ- 3 - ( 2 - ベンジルオキシエチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシエ  
 チル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]  
 - N, N-ジメチルアセトアミド 390mg および 10% パラジウム炭素 30mg を酢酸 3  
 ml に懸濁し、室温、水素雰囲気下に 16 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧  
 下に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラ  
 フィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル/エタノール = 5/1) で精製し、アモルファス  
 の (-) - 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ- 2 - [ 4 - ヒ  
 ドロキシ- 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル) フェニル] エチル] アミノ] - 1, 2

, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 13) 235mgを得た。

I R (KBr) : 3310, 1654  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  ppm : 1.50-1.65 (1H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.52 (1H, dd,  $J=17.5$ , 9.8Hz), 2.65-3.05 (11H, m), 3.09 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 4.61 (1H, dd,  $J=8.8$ , 3.8Hz), 4.64 (2H, s), 6.62 (1H, d,  $J=2.7$ Hz), 6.71 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2.7Hz), 6.87 (1H, d,  $J=8.2$ Hz), 6.98 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.05-7.15 (2H, m)

10 比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -59.6^\circ$  ( $c = 1.10$ , MeOH)

#### 実施例 6

(-) - 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル ] エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 14)

参考例 9 で得た (-) - 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2S) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミドを用い、実施例 5 と同様にしてアモルファスの (-) - 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル ] エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 14) を得た。

25 I R (film) : 3292, 1652  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.50-1.65 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=15.7$ , 9.1Hz), 2.65-2.95 (8H, m), 2.96 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.79 (2H, br s), 4.57 (1H, dd,  $J=8.8$ , 3.6Hz), 4.61 (2H, s), 6.57 (1H, d,

J=2.6Hz), 6.68 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.0Hz),  
6.95-7.05 (3H, m)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -28.7^\circ$  (c=1.12, MeOH)

5 2-[(2S)-2-[[ (2RS)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-  
-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル]アミノ]-1,2,3,4-  
-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド  
(化合物15)

参考例7で得た2-[(2S)-2-[[ (2RS)-2-[(4-ベンジルオ  
10 キシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]-2-ヒドロキシエチル]  
アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N,  
N-ジメチルアセトアミドを用い、実施例5と同様にしてアモルファスの2-[(  
(2S)-2-[[ (2RS)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-  
(2-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル]アミノ]-1,2,3,4-テト  
15 ラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合  
物15)を得た。

IR (KBr): 3416, 1649  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.55-1.70 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.15 (18H, m), 3.50  
20 (1H, br s), 3.96 (2H, t, J=5.3Hz), 4.55-4.70 (3H, m), 6.61 (1H,  
s), 6.71 (1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.1Hz), 6.98  
(1H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.15 (2H, m)

(-) -1-[2-[(2S)-2-[[ (2R)-2-ヒドロキシ-2-[  
25 4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル]アミノ]-  
1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ]アセチル]ピロリ  
ジン(化合物16)

参考例9で得た(-) -1-[2-[(2S)-2-[[ (2R)-2-[(4-  
-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]-2-ヒドロ

キシエチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピロリジンを用い、実施例 5 と同様にしてアモルファスの ( - ) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピロリジン ( 化合物 1 6 ) を得た。

IR (KBr) : 3409, 1643  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.50-1.65 (1H, m), 1.80-2.05 (5H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.65-3.05 (8H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.55-4.65 (3H, m), 6.62 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (2H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -54.7^\circ$  ( $c=0.57$ , MeOH)

( - ) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピペリジン ( 化合物 1 7 )

参考例 9 で得た ( - ) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピペリジンを用い、実施例 5 と同様にしてアモルファスの ( - ) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピペリジン ( 化合物 1 7 ) を得た ( このアモルファスは、溶媒としてテトラヒドロフランを用いて再結晶を行うことにより、融点 162 ~ 165  $^\circ\text{C}$  の結晶物質となる ) 。

IR (KBr) : 3388, 1640  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm : 1.30-1.90 (9H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.65-3.10 (9H, m), 3.40-3.65 (4H, m), 3.98 (2H, dd,  $J=5.8, 4.8\text{Hz}$ ), 4.55-4.65 (3H, m), 6.63 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=8.5, 2.8\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.95-7.15 (3H, m)

5 比旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = -39.2^\circ$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(-) - 4 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル ] モルホリン (化合物 18)

10 参考例 9 で得た (-) - 4 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - [ 4 - ベンジルオキシ - 3 - ( 2 - ベンジルオキシエチル ) フェニル ] - 2 - ヒドロキシエチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル ] モルホリンを用い、実施例 5 と同様にしてアモルファスの (-) - 4 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル ] モルホリン (化合物 18) を得た (このアモルファスは、溶媒としてアセトンを用いて再結晶を行うことにより、融点  $119 \sim 122^\circ\text{C}$  の結晶物質となる)。

20 I R (KBr) :  $3353, 1651 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

25  $\delta$  ppm : 1.50-1.70 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.50-3.10 (10H, m), 3.50-3.75 (8H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.55-4.70 (3H, m), 6.63 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=8.3, 2.8\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.15 (3H, m)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{20} = -60.8^\circ$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 実施例 7

(-) - 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒ



ドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ} -1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド  
0.5 硫酸塩 (化合物 19)

(-) -2- [(2S)-2- [(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒ  
5 ドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ} -1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド  
(化合物 6) 600mg をエタノール 70ml に懸濁し、1 規定硫酸水溶液 1.45ml を加え  
た後、加熱して溶解させた。冷後、析出した結晶をろ取し、融点 195~199℃ の  
(-) -2- [(2S)-2- [(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒ  
10 ドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ} -1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド  
0.5 硫酸塩 (化合物 19) 649mg を得た。

I R (KBr): 3420, 1640  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

15  $\delta$  ppm: 1.55-1.70 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.55-3.25 (13H, m), 4.48  
(2H, s), 4.65-4.80 (3H, m), 5.00 (1H, br), 6.63 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ),  
6.67 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  
 $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
9.30 (1H, br)

20 比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -69.8^\circ$  ( $c=0.52$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

#### 実施例 8

(-) -2- [(2S)-2- [(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒ  
ドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ} -1, 2, 3, 4  
25 -テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ} -N, N-ジメチルアセトアミド  
(化合物 6) と L-酒石酸または D-酒石酸を用い、実施例 7 と同様にして下記  
の塩を得た。

(-) -2- [(2S)-2- [(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒ  
ドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ} -1, 2, 3, 4

ーテトラヒドロナフタレンー7-イルオキシ]ーN, N-ジメチルアセトアミド  
0.5 L-酒石酸塩 (化合物20)

融点: 109~115°C (再結晶溶媒: エタノール)

I R (KBr): 3350, 1646, 1614  $\text{cm}^{-1}$

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  ppm: 1.55-1.70 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.60-3.25 (13H, m), 3.85  
(1H, s), 4.48 (2H, s), 4.65-4.80 (3H, m), 6.64 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ),  
6.67 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  
 $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

10 比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -56.4^\circ$  ( $c=0.50, \text{H}_2\text{O}$ )

(-) - 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4-ヒ  
ドロキシ - 3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2, 3, 4  
ーテトラヒドロナフタレンー7-イルオキシ]ーN, N-ジメチルアセトアミド  
15 0.5 D-酒石酸塩 (化合物21)

融点: 123~124°C (再結晶溶媒: エタノール)

I R (KBr): 3400, 1645, 1613  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

20  $\delta$  ppm: 1.55-1.70 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.60-3.25 (13H, m), 3.84  
(1H, s), 4.48 (2H, s), 4.65-4.80 (3H, m), 6.64 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ),  
6.67 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  
 $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -68.5^\circ$  ( $c=0.52, \text{H}_2\text{O}$ )

25 (-) - 1 - [ 2 - [ (2S) - 2 - [ [ (2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4-  
ヒドロキシ - 3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル] アミノ] - 1, 2,  
3, 4-テトラヒドロナフタレンー7-イルオキシ] アセチル] ピロリジン (化  
合物7) と硫酸、L-酒石酸またはD-酒石酸を用い、実施例7と同様にして下  
記の塩を得た。

(-) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル ] ピロリジン 0.5 硫酸塩 (化合物 22)

5 融点 : 169 ~ 172°C (再結晶溶媒 : エタノール)

I R (KBr) : 3400, 1640  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

10  $\delta$  ppm : 1.55-1.95 (5H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.55-3.50 (11H, m), 4.48 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.72 (1H, dd,  $J=9.6, 3.1\text{Hz}$ ), 4.99 (1H, br), 6.64 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.31 (1H, br)

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -67.7^\circ$  ( $c=0.52, \text{H}_2\text{O}$ )

15 (-) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチルフェニル ) エチル ] アミノ ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ ] アセチル ] ピロリジン 0.5 L-酒石酸塩 (化合物 23)

融点 : 130 ~ 134°C (再結晶溶媒 : エタノール)

20 I R (KBr) : 3400, 1635, 1614  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

25  $\delta$  ppm : 1.55-1.95 (5H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.55-3.25 (7H, m), 3.30 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.40-3.50 (2H, m), 3.86 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

比旋光度 :  $[\alpha]_D^{25} = -53.4^\circ$  ( $c=0.55, \text{H}_2\text{O}$ )

(-) - 1 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (

4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル) エチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] アセチル] ピロリジン 0.5 D-酒石酸塩 (化合物 24)

融点: 130~134°C (再結晶溶媒: エタノール)

5 I R (KBr): 3400, 1635, 1614  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

10  $\delta$  ppm: 1.55-1.95 (5H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.55-3.25 (7H, m), 3.30 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.44 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.70 (1H, dd,  $J=9.2, 2.8\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=8.3, 2.6\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -66.2^\circ$  ( $c=0.53$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ )

#### 15 実施例 9

(-) -2- [(2S) -2- [(2R) -2-ヒドロキシ-2- [4-ヒドロキシ-3- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] エチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] -N, N-ジメチルアセトアミド (化合物 13) と硫酸を用い、実施例 7 と同様にして下記の塩を得た。

20 (-) -2- [(2S) -2- [(2R) -2-ヒドロキシ-2- [4-ヒドロキシ-3- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] エチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ] -N, N-ジメチルアセトアミド 0.5 硫酸塩 (化合物 25)

融点: 211~215°C (分解) (再結晶溶媒: 水)

25 I R (KBr): 3418, 1636  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  ppm: 1.55-1.75 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.60-3.25 (15H, m), 3.56 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.60-4.80 (3H, m), 6.62 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=$

8.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.2, 2.1Hz), 7.09 (1H, d, J=2.1Hz), 9.25 (1H, br)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -70.8^\circ$  (c=1.0, H<sub>2</sub>O)

5 (一) - 4 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリン (化合物 18) と硫酸を用い、実施例 7 と同様にして下記の塩を得た。

10 (一) - 4 - [2 - [(2S) - 2 - [(2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル) エチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イルオキシ] アセチル] モルホリン 0.5 硫酸塩 (化合物 26)

融点: 129 ~ 134°C (分解) (再結晶溶媒: イソプロパノール - エタノール)

IR (KBr): 3394, 1648 cm<sup>-1</sup>

15 <sup>1</sup>H - NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ ppm: 1.50-1.75 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.40-3.90 (19H, m), 4.60-4.85 (3H, m), 6.60-6.80 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=7.9Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.08 (1H, d, J=1.5Hz), 9.25 (1H, br)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = -58.3^\circ$  (c=0.60, MeOH)

20

# 試験例 1

## 摘出妊娠子宮自動運動に対する薬物の作用

SD系妊娠ラット (妊娠21日目) の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて、縦走筋方向に約幅 5 mm、長さ 15 mm の標本を作製し、Magnus 法に準じて実験を行った。標本は 37°C で 95% の酸素と 5% の炭酸ガスを含む混合ガスを通気した Locke-Ringer 液中に懸垂し、1 g の負荷をかけた。子宮自動運動は、圧トランスデューサーを介して等尺性に導出し、レクチグラム上に記録した。薬効評価は、薬物の添加前 5 分間の子宮収縮高の和と薬物の添加後 5 分間の子宮収縮高の和とを比較し、50% 抑制する薬物濃度を EC<sub>50</sub> 値として評価した。

25

## 試験例 2

## 摘出心房の心収縮力に対する薬物の作用

SD系雄性ラット（体重 350～ 400 g）の心房を摘出し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したKrebs-Henseleit液中に懸垂し、1 gの負荷をかけた。心収縮力は、圧トランスデューサーを介して等尺性に導出し、レクチグラム上に記録した。薬物を添加し、心拍数を毎分20回増加させるときの薬物濃度をEC<sub>50</sub>値として評価した。

## 試験例 3

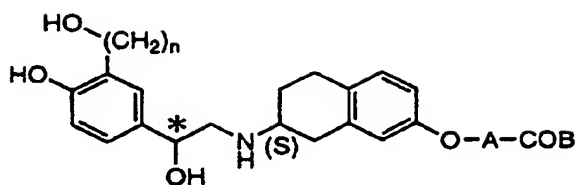
## 急性毒性試験

4週齢ICR系雄性マウス5例を用いて、2-〔(2S)-2-〔〔(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル〕アミノ〕-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシ〕-N,N-ジメチルアセトアミド0.5硫酸塩を体重1 kg当たり20 mgの用量で生理食塩水に溶解して静脈内に単回投与した。その結果、投与後24時間において死亡例は観察されなかった。

## 請求の範囲

## 1. 一般式

5



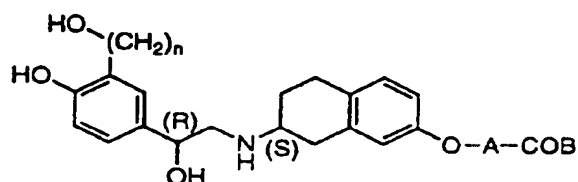
10

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩。

15

## 2. 一般式

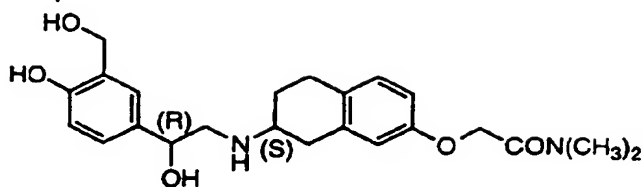
20



25

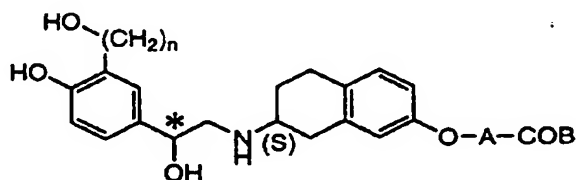
(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される請求項1記載の3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩。

## 3. 式



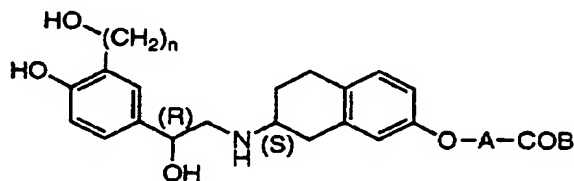
- 5 (式中の (R) が付された炭素原子は R 配置の炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を示す) で表される請求項 2 記載の 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩。

#### 10 4. 一般式



- 15 (式中の A は低級アルキレン基であり、B はアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい 3~7 員環の脂環式アミノ基であり、n は 1 または 2 の整数であり、\* が付された炭素原子は R 配置または S 配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は S 配置の炭素原子を示す) で表される 3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノ
- 20 テトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる医薬。

#### 5. 一般式



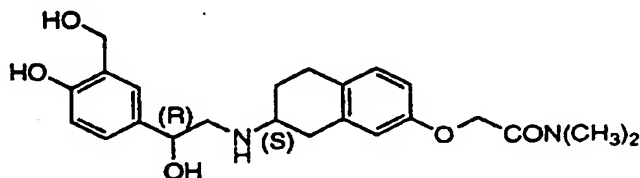
25

(式中の A は低級アルキレン基であり、B はアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい 3~7 員環の脂環式アミノ基であり、



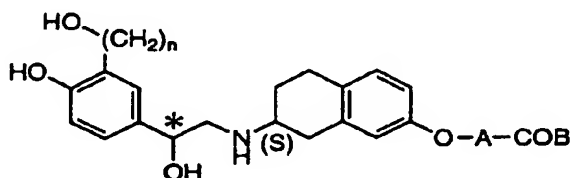
nは1または2の整数であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる請求項4記載の医薬。

## 6. 式



(式中の(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩からなる請求項5記載の医薬。

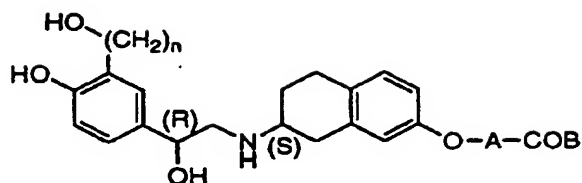
## 7. 一般式



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3~7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤。

## 8. 一般式

5



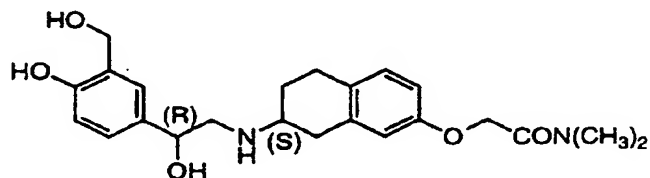
10

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、  
nは1または2の整数であり、(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-  
ージ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求  
項7記載の切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解および排  
石促進剤。

15

## 9. 式

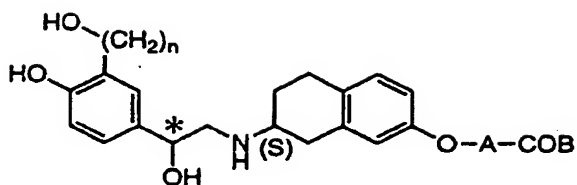
20



25

(式中の(R)が付された炭素原子はR配置の炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-  
ージ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容  
される塩を有効成分として含有することを特徴とする請求項8記載の切迫流・早  
産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤。

## 10. 一般式



5

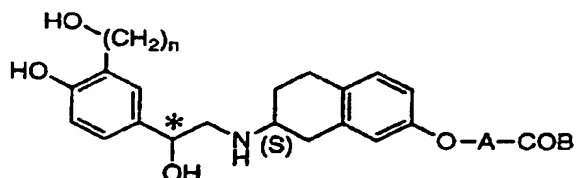
10

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでいてもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3,4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩を投与することを特徴とする切迫流・早産の防止方法、気道閉塞性障害、気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防および治療方法、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進方法。

15

11. 切迫流・早産の防止、気道閉塞性障害、気管支狭窄性障害に起因する疾患の予防および治療、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進用の製剤の製造のための、一般式

20

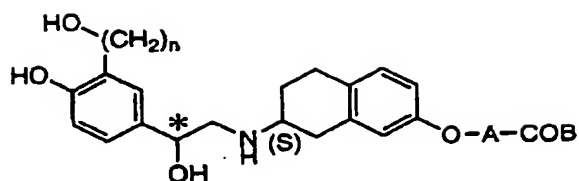


25

(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでいてもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3,4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩の使

用。

## 12. 一般式



(式中のAは低級アルキレン基であり、Bはアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基または環内に酸素原子を含んでもよい3～7員環の脂環式アミノ基であり、nは1または2の整数であり、\*が付された炭素原子はR配置またはS配置の炭素原子若しくはそれらが混合した炭素原子を示し、(S)が付された炭素原子はS配置の炭素原子を示す)で表される3, 4-ジ置換フェニルエタノールアミノテトラリンカルボン酸アミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩の切迫流・早産防止剤、気管支拡張剤、尿路結石症の疼痛緩解および排石促進剤としての使用。

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00424

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1<sup>6</sup> C07C235/06, C07D295/18, A61K31/165, 31/445, 31/495,  
31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1<sup>6</sup> C07C235/06, C07D295/18, A61K31/165, 31/445, 31/495,  
31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-506955, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), August 4, 1994 (04. 08. 94), Claim & WO, 93/15041, A1	1-9, 11
A	JP, 6-506676, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), July 28, 1994 (28. 07. 94), Claim & WO, 92/18461, A1	1-9, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 14, 1997 (14. 04. 97)

Date of mailing of the international search report

April 22, 1997 (22. 04. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>o</sup> C07C235/06, C07D295/18, A61K31/165, 31/445, 31/495, 31/535

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>o</sup> C07C235/06, C07D295/18, A61K31/165, 31/445, 31/495, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-506955, A (藤沢薬品工業株式会社) 4. 8月. 1994 (04. 08. 94) 請求の範囲 &WO, 93/15041, A1	1-9, 11
A	J P, 6-506676, A (藤沢薬品工業株式会社) 28. 7月. 1994 (28. 07. 94) 請求の範囲 &WO, 92/18461, A1	1-9, 11

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 04. 97

国際調査報告の発送日

22.04.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

柳 和子

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3444